



Artigo de Revisão Bibliográfica  
Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

# **FRATURAS ATÍPICAS DO FÉMUR ASSOCIADAS AO USO DE BIFOSFONATOS**

Ricardo Matos Rodrigues

**Orientador:**

**Dr. José Fernando Costa e Castro**

Porto 2016



## **FRATURAS ATÍPICAS DO FÉMUR ASSOCIADAS AO USO DE BIFOSFONATOS**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina submetida ao  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Artigo de revisão bibliográfica

Ricardo Matos Rodrigues  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Sob orientação de:  
Dr. José Fernando Costa e Castro  
Assistente Graduado Sénior – Centro Hospitalar do Porto, Serviço de Ortopedia  
Professor Associado Convidado – ICBAS UP

# Resumo

Os bifosfonatos são os fármacos mais usados para o tratamento da osteoporose, uma doença que aumenta o risco de fraturas ósseas por diminuição da matriz óssea e que afeta cerca de 55% da população americana com 50 ou mais anos de idade. Estima-se que em Portugal esta doença afete cerca de 6,3% da população geral.

Os bifosfonatos são geralmente bem tolerados e são bastante seguros mesmo quando usados em doses elevadas. Muitos estudos demonstraram a eficácia desta classe de fármacos a reduzir o *turnover* ósseo, a aumentar a densidade mineral óssea e a reduzir o número de fraturas em doentes com osteoporose.

Desde 2005 tem surgido evidência de que os bifosfonatos aumentam a incidência de fraturas atípicas do fémur, que têm características diferentes das fraturas femorais comuns.

Pela sua importância clínica e pela sua atualidade, será feita uma revisão bibliográfica sobre a relação entre o uso de bifosfonatos e fraturas atípicas do fémur. Procurar-se-á realçar as mais recentes evidências neste campo, assim como as suas implicações clínicas.

Com base no arquivo científico “PubMed” foram pesquisados artigos de estudos primários, revisões sistemáticas e meta-análises, utilizando as seguintes palavras-chave: “bifosfonatos”, “osteoporose”, “fraturas atípicas do fémur”, “drug holidays” e “critérios de fraturas atípicas do fémur”. Após leitura integral de alguns artigos e de alguns resumos foram escolhidas as publicações com maior interesse, dando especial relevo às publicações mais recentes e em revistas e jornais científicos com maior fator de impacto. Foi incluída bibliografia perfazendo um total de 102 referências.

Os bifosfonatos estão associados a fraturas do fémur, mas previnem mais fraturas do que causam, continuando a ser uma boa arma terapêutica no tratamento da osteoporose, sendo ainda necessária investigação neste campo.

**Palavras-chave:** bifosfonatos, fraturas atípicas, fraturas do fémur, osteoporose, efeitos secundários dos bifosfonatos, férias do fármaco

# Abstract

Bisphosphonates are the most used drugs in osteoporosis treatment, a disease that increases the risk of bone fractures by decreasing bone matrix and that affects 55% of American population over 50. It is estimated that this disease affects 6.3% of general population in Portugal.

Bisphosphonates are generally well tolerated and usually safe even when used in higher doses. Many studies have shown the efficacy of this pharmacological class in reducing bone turnover, increasing bone mineral density and reducing fractures number in patients with osteoporosis.

Since 2005 it has come up evidence that bisphosphonates increase the incidence of atypical femoral fractures, which have different characteristics from common femoral fractures.

Because of its clinical relevance, and topicality, a review between bisphosphonates use and atypical femoral fractures will be made. This work will try to highlight the newest evidences in this field, as well as its clinical implications.

Based on the scientific archive "PubMed" a search of original researches, reviews, and meta-analysis was done using the following keywords: "bisphosphonates", "osteoporosis", "atypical femoral fractures", "drug holidays", and "atypical femoral fractures criteria". After reading, we choose the most relevant papers based on publication date and impact factor of the magazine. Bibliography was included in a total of 102 references.

Bisphosphonates are associated with atypical femoral fractures, but prevent more fractures than they cause. They are a good therapeutic weapon in osteoporosis treatment. It is necessary more research in this field.

**Keywords:** bisphosphonates, atypical fractures, femoral fractures, osteoporosis, bisphosphonates side effects, drug holidays

# Agradecimentos

Em primeiro agradeço ao Dr. Castro, por aceitar orientar-me neste projeto e pela ajuda que me deu.

Agradeço à minha família, por todo o apoio e incentivo e por sempre terem acreditado em mim. Acima de tudo agradeço por tudo o que me deram, tendo em mim sempre a sua prioridade. Agradeço à minha mãe, à minha avó, assim como agradeço todos os dias ao meu avô e à minha tia. Não seria o que sou sem vocês.

Agradeço à Ana. Sempre amiga, companheira e com palavras de incentivo nas horas mais difíceis. Incansável na ajuda que me deste. Sem ti, tudo isto teria sido mais difícil.

A todos os meus amigos e colegas, também o meu obrigado. Foi essencial o vosso apoio nas lutas e nas horas mais difíceis. Saliento a Dra. Filipa Pires, interna de Ortopedia, a quem muito agradeço toda a ajuda na elaboração desta tese.

Agradeço por fim a todos os professores e funcionários do ICBAS, por todos os ensinamentos, ajuda e compreensão.

# Índice

Lista de abreviaturas .....	1
Introdução.....	2
Epidemiologia da osteoporose .....	3
Patofisiologia .....	3
Etiologia da osteoporose .....	4
Défice de estrogénios.....	5
Envelhecimento .....	5
Défice de cálcio .....	6
Fraturas osteoporóticas.....	6
Bifosfonatos no tratamento da osteoporose .....	6
Fraturas atípicas do fémur associadas a bifosfonatos.....	10
Patofisiologia das fraturas atípicas do fémur .....	16
Conceito de férias do fármaco.....	19
Discussão/ Conclusão .....	20
Referências bibliográficas.....	21

# Lista de abreviaturas

AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ASBMR: American Society for Bone and Mineral Research

ATP: adenosina trifosfato

DEXA: densitometria por absorção de raios-X

DMO: densidade mineral óssea

DNA: ácido desoxirribonucleico

FAF: fraturas atípicas do fémur

FDA: Food and Drug Administration

ICD: Classificação internacional de doenças

IL: interleucina

MCS-F: fator de estimulação de colónias de macrófagos

N-BFs: bifosfonatos nitrogenados

noN-BFs: bifosfonatos não nitrogenados

NOF: National Osteoporosis Foundation

OMS: Organização Mundial de Saúde

ONM: osteonecrose da mandíbula

OPG: osteoprotogerina

OR: odds ratio

PTH: paratormona

RANK: recetor ativador de fator nuclear K

RANKL: ligando do recetor ativador de fator nuclear K

# Introdução

A osteoporose é uma patologia crônica esquelética sistêmica, progressiva e de etiologia multifatorial caracterizada por uma densidade mineral óssea (DMO) diminuída e alterações da microarquitetura e da resistência do osso que causam aumento da fragilidade óssea e, conseqüentemente, aumento do risco de fratura<sup>1</sup>. É considerada uma doença assintomática, até ao aparecimento da primeira fratura. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) osteoporose define-se como uma redução da DMO maior ou igual a 2,5 desvios padrão abaixo da média para mulheres jovens saudáveis<sup>2</sup>.

A densitometria óssea (DEXA) é o principal exame para diagnosticar e definir osteoporose, no entanto existem fatores não avaliados pela densitometria que contribuem para a qualidade do osso<sup>3,4</sup>. Com o avançar da osteoporose vai havendo uma diminuição quer do número de trabéculas quer da espessura da cortical<sup>5</sup>. Só em 1994 a OMS definiu os valores para a definição de osteoporose baseada em densitometria óssea. Antes, e porque não havia outros instrumentos, o Rx simples era o único meio para avaliar as alterações induzidas pela osteoporose e, por isso, vários métodos foram descritos, como o índice de Singh (figura 1), que avaliava a evolução das trabéculas do terço proximal do fêmur ou o índice cortical que relacionava o diâmetro do osso e do canal medular (figura 2). Em radiografias seriadas, ambos constituíam uma boa forma de apreciar as alterações desencadeadas pela osteoporose, ainda que, na verdade, não as pudessem quantificar<sup>3,4</sup>.

A osteoporose é a patologia metabólica óssea mais comum nos EUA e tem tido um crescente impacto a nível de saúde e economia tanto nos EUA<sup>7</sup> como em todo o mundo<sup>8</sup>. Apesar de todos os efeitos adversos relacionados com a osteoporose, esta é uma patologia muitas vezes subvalorizada e não tratada, maioritariamente devido à clínica silenciosa que apresenta, antes ainda da ocorrência de fraturas<sup>5</sup>. A existência de um grande número de

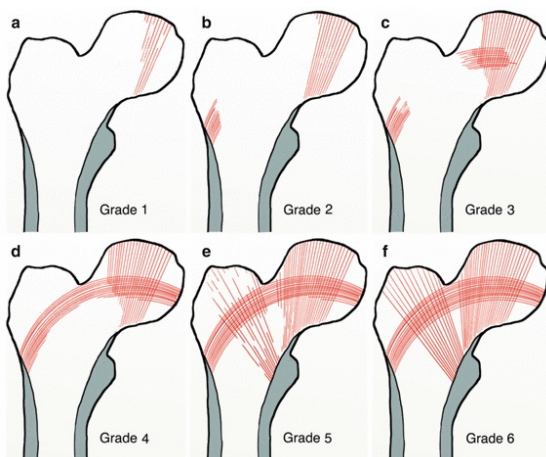


Figura 1 - Graus do índice de Singh<sup>6</sup>.

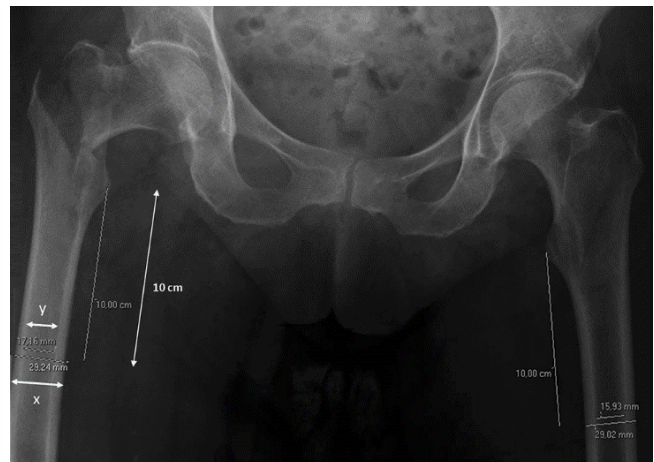


Figura 2 - Índice cortical:  $(x-y)/x$ <sup>4</sup>



casos não identificados de alto risco irá levar a uma não educação do doente para os cuidados a ter, assim como haverá uma deficiente implementação de medidas preventivas.

A osteoporose é considerada um problema de saúde pública, porque está associada a um aumento do risco de fraturas. Estas fraturas têm um elevado impacto financeiro, quer em tratamentos, quer em absentismo laboral, assim como na autoestima e morbilidade dos doentes<sup>9,10</sup>. Também foram associadas ao aumento da taxa mortalidade. A sobrevivência depende muito do tipo de fratura, idade, sexo, e raça. A morte ocorre predominantemente devido a comorbilidades, mas pode ser também atribuída à própria fratura, quer direta, quer indiretamente<sup>10</sup>. Estes dados levaram a OMS a incluir a prevenção de fraturas na lista de prioridades de saúde pública. As fraturas da anca constituem o principal risco<sup>9</sup>. Publicações recentes parecem indicar que o controlo ótimo da osteoporose pode ter impacto na mortalidade<sup>9,10</sup>.

## Epidemiologia da osteoporose

Dados obtidos pela *National Osteoporosis Foundation* (NOF) apontam para cerca de 9,9 milhões de americanos afetados e 43,1 milhões com baixa DMO. Cerca de 2 milhões das fraturas totais que ocorrem nos EUA anualmente são devidas à osteoporose, o que leva a 432.000 admissões hospitalares<sup>11</sup>.

O risco de osteoporose aumenta com a idade avançada pelo declínio da DMO e é maior em mulheres especialmente a partir da menopausa (rácio 4:1). Metade destas irão desenvolver fraturas relacionadas com a osteoporose durante a sua vida ao passo que apenas 21% de todos os homens com mais de 50 anos irão ter fraturas relacionadas com a osteoporose<sup>12</sup>. Dos 50% de mulheres com história de fratura, 25% irá desenvolver deformidades vertebrais e 15% irá sofrer fratura proximal do fémur<sup>13</sup>. De salientar que cerca de 80% das fraturas da anca ocorrem em mulheres<sup>14</sup> e esta é mais prevalente nas populações caucasianas independentemente da localização geográfica<sup>15</sup>.

## Patofisiologia

Têm sido reconhecidos múltiplos mecanismos patofisiológicos que interagem e levam ao desenvolvimento de um estado osteoporótico. Para compreender a patogénese subjacente é necessário compreender a formação e remodelação que ocorre no osso.

As principais funções do tecido ósseo podem dividir-se em mecânicas e metabólicas. Quanto à sua estrutura macroscópica, podemos distinguir osso cortical e osso esponjoso ou trabecular. Microscopicamente, a matriz óssea é composta por uma parte orgânica,

constituída por fibras de colagénio e componente amorfo, e uma parte inorgânica que contém depósitos de fosfato de cálcio semelhantes a cristais de hidroxiapatite.

Contudo, o osso não é um tecido estático, é constantemente remodelado ao longo da vida em resposta aos microtraumatismos que ocorrem na estrutura óssea. Este processo, promovido por células ósseas, consiste numa reabsorção óssea inicial seguida de formação óssea. As principais células encontradas no osso são as células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Os osteoblastos são responsáveis pela produção de matriz óssea não mineralizada, o osteoide. Os osteócitos são as principais células do tecido ósseo maduro e são importantes para a manutenção da matriz óssea<sup>16</sup>. Por sua vez, os osteoclastos são células gigantes presentes em áreas de reabsorção e responsáveis pelas reações osteolíticas. Cada osteoclasto forma uma lacuna de erosão na superfície óssea (compartimento subosteoclástico) e possui bordadura em escova, quando está ativo<sup>17</sup>. Em suma, a remodelação óssea é realizada por reabsorção seletiva do osso formado por atividade osteoclástica e subsequente deposição de osso recém-formado por osteoblastos ativos.

A resistência do osso, isto é, a sua capacidade de suportar forças sem fraturar depende das proteínas de colagénio (resistência à tração) e do osteoide mineralizado (resistência à compressão)<sup>18</sup>. Depende ainda da concentração de cálcio que é regulada por 3 hormonas: a paratormona (PTH), calcitonina e o calcitriol ou 1,25-dihidroxicolecalciferol. A PTH estimula a absorção intestinal de cálcio, ativa a conversão da forma ativa da vitamina D nos rins, aumenta a reabsorção tubular de cálcio e excreção de fosfato, diminui a excreção de cálcio e aumenta a reabsorção óssea pelos osteoclastos e induz o aumento da fosfatase alcalina. A calcitonina tem efeito oposto ao da PTH<sup>19</sup>.

Considerando tudo o que foi descrito, o que marca o início da osteoporose é uma redução da massa óssea, causada por um distúrbio no equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea.

## Etiologia da osteoporose

A osteoporose tem sido dividida em diversas classificações de acordo com a etiologia e a localização óssea. Esta poderá ser, segundo a localização, localizada ou generalizada e, segundo a etiologia, primária ou secundária. A osteoporose é definida como primária quando não é possível identificar uma causa secundária de osteoporose. A osteoporose primária divide-se em osteoporose juvenil e idiopática. Dentro da osteoporose idiopática existe osteoporose do tipo 1 e do tipo 2. A osteoporose do tipo 1, ou pós-menopausa, é devida a défice de estrogénios que será discutido adiante. A osteoporose tipo 2, ou osteoporose senil, afeta homens e mulheres acima dos 70 anos, e está associada à diminuição de formação de tecido ósseo em paralelo com a diminuição da metabolização renal de vitamina D.

Existe ainda osteoporose de desuso, que ocorre em caso de imobilização por período longo, (por exemplo em caso de fratura imobilizada) ou em caso de plegia.

A osteoporose secundária ocorre quando existe uma patologia subjacente, déficit ou fármaco que leva à osteoporose. A osteoporose ocorre concomitantemente com outras patologias que contribuem para a perda óssea em cerca de um terço das mulheres no período pós-menopausa, assim como, em muitas mulheres na pré-menopausa e homens<sup>20,21</sup>.

## Défice de estrogénios

O défice de estrogénios acelera a perda óssea em mulheres na pós-menopausa, mas também desempenha um papel importante na perda óssea no homem. Este défice pode levar a um aumento excessivo da reabsorção, acompanhado de uma formação óssea inadequada.

Os osteoblastos, osteócitos e osteoclastos têm dois tipos de recetores esteroides intracelulares para o estrogénio. Os estrogénios afetam indiretamente o osso através de citocinas e fatores de crescimento<sup>22</sup>.

Os estrogénios também melhoram a absorção de cálcio a nível intestinal, diminuem a sua perda na urina, mantêm o nível de vitamina D ativa em circulação e protegem o osso dos efeitos reabsortivos da PTH. Para além disso, os estrogénios estimulam a produção de calcitonina, que previne a remoção de cálcio do osso<sup>23-25</sup>. Ou seja, com o défice de estrogénios todos os fenómenos fisiológicos descritos ficam comprometidos, contribuindo para o desenvolvimento acelerado de osteoporose. É nos períodos de rápida remodelação, por exemplo, após a menopausa, que o osso tem um risco acrescido de fratura, já que o novo osso produzido tem uma mineralização menos densa, os locais de reabsorção estão temporariamente por preencher e a isomerização e maturação da porção de colagénio ainda não está completa<sup>26</sup>.

## Envelhecimento

A perda de massa óssea é uma consequência inevitável do processo de envelhecimento, porém, no indivíduo com osteoporose a perda é tão importante que cai abaixo do limiar para fraturas. Ao contrário do período pós-menopausa, a perda óssea que acompanha o envelhecimento está associada a um declínio das reservas de osteoclastos em proporção superior à demanda. Esta demanda é determinada pelo número de ciclos de remodelação que se iniciam e que são necessários para a correção de agressões ósseas. Após a terceira década de vida (pico ósseo), em ambos os sexos, a reabsorção óssea excede a formação, levando a osteopenia e em situações severas a osteoporose<sup>27</sup>.

## Défice de cálcio

Cálcio, vitamina D e PTH são responsáveis pela manutenção da homeostasia óssea. Um défice dietético de cálcio ou uma absorção intestinal desadequada devido ao envelhecimento ou a patologia subjacente podem levar a hiperparatireoidismo secundário. Este aumento na secreção de PTH em resposta à calcemia diminuída levará a um aumento da reabsorção de cálcio ósseo, diminuição da excreção renal e aumento da produção renal de 1,25-dihidrocolecalciferol. A vitamina D inibe a síntese de PTH, no entanto desempenha um papel diminuto na reabsorção óssea<sup>27</sup>.

## Fraturas osteoporóticas

As fraturas são a apresentação clínica desta patologia sistémica. São caracteristicamente secundárias a traumatismos *minor*, mas também podem ocorrer devido a *stress* ósseo. Na osteoporose ocorre disrupção das conexões trabeculares que formam um sistema horizontal responsável por suportar cargas verticais aplicadas sobre as metáfises por exemplo da tíbia e fémur. A perda destas conexões leva ao aumento do risco de fraturas<sup>28</sup>. A razão para a preferência de reabsorção óssea dos osteoclastos nas trabéculas horizontais não é conhecida, mas alguns autores atribuíram este fenómeno a uma reabsorção osteoclástica mais intensa nesta região. Contudo, quase todas as fraturas da anca estão relacionadas com quedas<sup>29</sup>. A frequência e o mecanismo de lesão podem influenciar a probabilidade e a severidade das fraturas.

## Bifosfonatos no tratamento da osteoporose

Todos os fármacos utilizados no tratamento e controlo da osteoporose diminuem o risco de fraturas vertebrais, mas apenas alguns bifosfonatos, denosumab e terapêutica hormonal de substituição (estrogénios) diminuem o risco de fratura da anca<sup>30</sup>.

A calcitonina tem sido uma arma terapêutica no tratamento da osteoporose. Aumenta a densidade óssea, e mostrou-se que reduz a incidência de fraturas vertebrais, embora essa redução seja ligeira. No entanto, não existem evidências que reduza a incidência de fraturas não vertebrais. Assim, a calcitonina é à data uma terapêutica de segunda linha<sup>31,32</sup>.

Atualmente a principal classe de fármacos antireabsortivos usada para o tratamento da osteoporose é a dos bifosfonatos. Estes são análogos químicos do pirofosfato (figura 3) com capacidade de ligação à matriz óssea e inibição da função dos osteoclastos. Existem diferentes tipos de bifosfonatos: os de 1ª geração, como o etidronato e o clodronato; os de 2ª e 3ª geração, como o alendronato, pamidronato, zoledronato, ibandronato; e os de 4ª geração,

como o risedronato<sup>33</sup>. Os bifosfonatos podem ainda ser agrupados em bifosfonatos nitrogenados (N-BFs) não nitrogenados (noN-BFs)<sup>33</sup>.

A sua estrutura semelhante à do pirofosfato inorgânico faz com que formem estruturas tridimensionais com alta afinidade para o cálcio. O cálcio, presente na hidroxiapatite é assim a base do *targeting* dos bifosfonatos para o osso (figura 4). Os bifosfonatos acumulam-se na região superficial porque os osteoclastos, durante a reabsorção óssea, degradam o componente orgânico e expõem a hidroxiapatite, local de ligação dos bifosfonatos. Como tal, a disponibilidade da hidroxiapatite determina a taxa de retenção dos bifosfonatos no osso *in vivo*<sup>34</sup>. São maioritariamente internalizados pelos osteoclastos, através das suas bordaduras em escova que estão em contacto com as lacunas de absorção. Uma vez dentro da célula, as vesículas de endocitose vão fundir-se com os lisossomas dos osteoclastos, sendo posteriormente libertadas no citosol onde os bifosfonatos irão executar a sua função biológica.

Em suma, todas estas características, que incluem: 1) a forte retenção dos bifosfonatos na superfície do osso a ser absorvido; 2) o facto de serem endocitados na sua grande maioria pelos osteoclastos; 3) a sua rápida excreção quando estão livres e não foram retidos nas lacunas de absorção; 4) a sua semivida longa; 5) a sua possível reciclagem, são propriedades farmacocinéticas únicas que conferem aos bifosfonatos uma elevada relevância e preferência na terapêutica da osteoporose.

Os mecanismos de ação compreendem essencialmente o bloqueio da osteoclastogénese, indução da apoptose dos osteoclastos e inibição da atividade dos osteoclastos. Os bifosfonatos têm a capacidade de inibir a expressão dos ligandos do recetor ativador de fator nuclear K (RANKL) nos osteoblastos<sup>37</sup> e promover o aumento dos níveis de

osteoprotegerina (OPG) produzida pelos osteoblastos<sup>38</sup>. Com o aumento do rácio OPG/RANKL dá-se a inibição da osteoclastogénese. A OPG irá ligar-se aos RANKL, diminuindo o número de recetores disponíveis para se ligarem aos osteoclastos, diminuindo assim a indução da osteoclastogénese<sup>34</sup> (figura 5). Esta teoria da ação dos bifosfonatos na expressão destas moléculas pelos osteoblastos

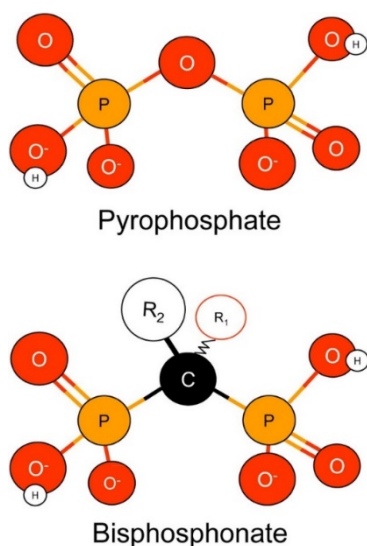


Figura 3 - Estrutura química dos bifosfonatos comparada com pirofosfato<sup>35</sup>.

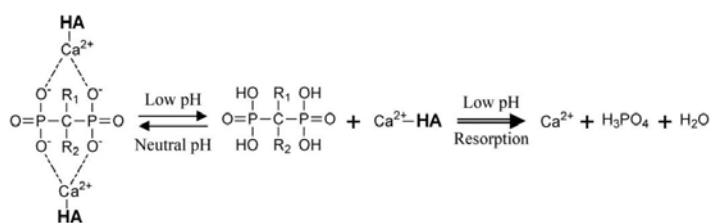


Figura 4 - Quelação de bifosfonatos com hidroxiapatite em pH neutro e dissociação em pH ácido nas lacunas de reabsorção<sup>36</sup>.

ainda não foi comprovada *in vivo*. Isto pode dever-se ao facto de os osteoclastos acumularem muito pouco N-BFs *in vivo*, ainda que seja admitido que esta não é a principal via dos bifosfonatos para inibir a reabsorção óssea.

Os bifosfonatos favorecem a apoptose dos osteoclastos e podem ser incorporados em análogos de ATP não hidrolisáveis que podem interferir com processos celulares ATP-dependentes e depositar-se intracelularmente. Esta deposição irá alterar muitas vias de

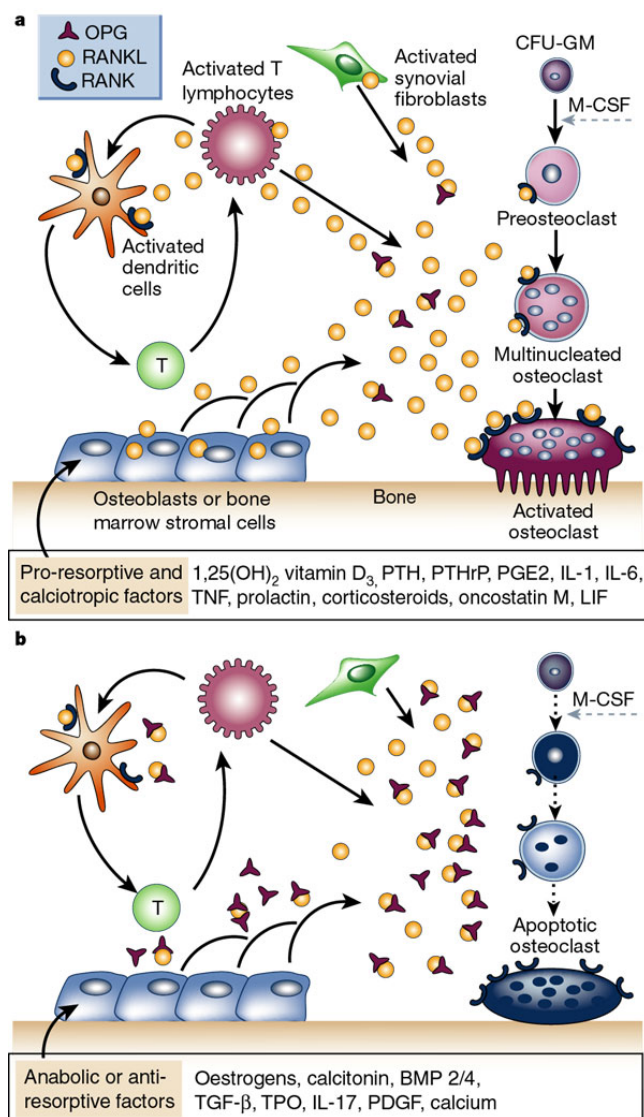


Figura 5 - Controle hormonal da reabsorção óssea. Representação esquemática do mecanismo de ação (a) pro-reabsorptivo e fatores calcitrópicos; e (b) fatores anabólicos e antiosteoclásticos. A expressão RANKL é induzida nos osteoblastos, células T ativadas, fibroblastos sinoviais e células estromais da medula óssea e subsequentemente liga-se ao seu recetor de membrana específico (RANKL), desencadeando assim uma rede de cascatas mediadas por cinases-TRAF que promove a diferenciação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos. Em oposição a expressão de OPG é induzida por fatores que bloqueiam o catabolismo ósseo e promovem efeitos anabólicos. A OPG liga-se e neutraliza o RANKL, levando a um bloqueio na osteoclastogénese e diminuição da sobrevivência dos osteoclastos pré-existent<sup>39</sup>.

síntese proteica e desta forma induzir a apoptose dos osteoclastos. Este é o mecanismo principal pelo qual os noN-BFs inibem a reabsorção óssea e preservam o osso.

Os N-BFs não parecem afetar o número de osteoclastos *in vivo*, mas inibem a sua atividade através da desagregação da estrutura do seu citoesqueleto. Cerca de 27% dos osteoclastos ficam maiores em termos de citoplasma e apresentam mais núcleos porém, 20-37% destas células aumentadas são apoptóticas e encontram-se desconectadas da superfície do osso.

Para a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovar os bifosfonatos no tratamento da osteoporose pós-menopausa foi necessário provar que existia uma redução significativa em fraturas vertebrais, após três anos de tratamento com os mesmos, quando comparadas com o placebo. Com base nesta exigência todos os bifosfonatos diários orais e o zoledronato intravenoso anual obtiveram a aprovação e passaram a ser administrados aos doentes. O risedronato reduz significativamente o risco de fraturas não vertebrais, enquanto o alendronato reduz significativamente o risco de fraturas da

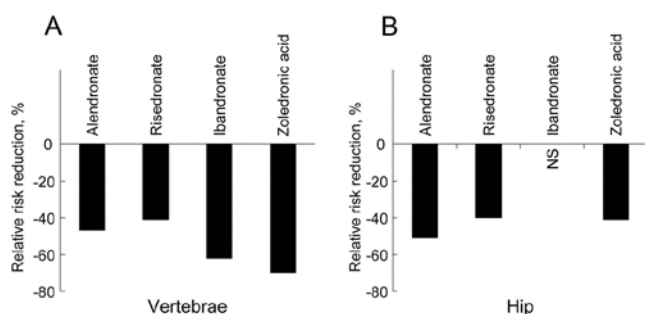


Figura 6 - Redução do risco relativo de fraturas vertebrais (A) e da anca (B) em mulheres pós-menopausa após 3 anos de tratamento com bifosfonatos<sup>35</sup>.

e de outros locais não vertebrais. A figura 6 mostra a redução do risco relativo de fraturas vertebrais e da anca em mulheres após a menopausa com diagnóstico de osteoporose, depois de três anos de terapêutica com os bifosfonatos atualmente aprovados: alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato. A redução no risco relativo de fratura vertebral varia de 40 a 70%, enquanto a redução do risco relativo de fratura da anca varia de 40 a 50%. No entanto, não há nenhum estudo que permita concluir que um bifosfonato seja melhor do que outro. Em geral, os dados demonstram nitidamente que os bifosfonatos reduzem a incidência de fraturas osteoporóticas em indivíduos selecionados de forma adequada.

As aprovações para dosagens de bifosfonatos não diárias (semanal e mensal para formulações *per os* e quadrimestral para o ibandronato intravenoso) foram obtidas com base em estudos complementares, e não em dados que mostrem uma redução no risco de fraturas. Esses estudos usaram a DMO como parâmetro de avaliação primária e os marcadores de *turnover* ósseo como parâmetros de avaliação secundários. A aprovação destes regimes de dosagem não diária é baseada na expectativa de que um aumento da DMO e/ou redução do *turnover* ósseo, mediado por estruturas moleculares semelhantes, conduza a uma redução equivalente nas fraturas.

Existe uma relação não linear entre o efeito dos bifosfonatos na DMO e a magnitude da redução do risco de fratura. Como tal, existem outros mecanismos, não relacionados com uma alteração na DMO, através dos quais os bifosfonatos aumentam a resistência óssea. Assim, qualquer alteração na DMO após o início da terapêutica com bifosfonatos é um resultado aceitável, assumindo que as condições secundárias que possam mitigar uma resposta terapêutica não estão presentes. Isto é, que a ação dos bifosfonatos não seja atenuada pela presença de outros fatores externos. A redução dos níveis esperados de remodelação óssea, embora a DMO possa não aumentar, é mais uma evidência da resposta terapêutica. Com o aparecimento e advento dos bifosfonatos parecia estar encontrada a forma de prevenir as fraturas osteoporóticas. No entanto, apesar da eficácia dos bifosfonatos na redução do risco de fratura estar provada, o risco de fratura não é eliminado, ou seja, podem





Figura 7 - Fotografia ilustrando área de exposição óssea (asterisco) num doente com ONM associada ao uso de bifosfonatos<sup>35</sup>.

ocorrer fraturas osteoporóticas em pacientes medicados com bifosfonatos<sup>40,41</sup>. Verificou-se também que os bifosfonatos não são isentos de complicações ou efeitos secundários. A osteonecrose da mandíbula (ONM) ilustrada na figura 7, associada ao uso de bifosfonatos intravenosos é uma entidade clínica relativamente recente, tendo sido descrita pela primeira vez em 2003 por Marx, em doentes medicados com pamidronato e zoledronato. Estima-se

que as incidências variem de 0,8 a 12%, contudo baseiam-se em estudos retrospectivos pequenos e com amostras pouco significativas. Esta patologia também pode estar associada a bifosfonatos orais, embora seja menos frequente (incidência de 0,7/100.000 pessoas/ano de exposição). Foram considerados fatores de risco relacionados com o fármaco, locais, sistêmicos, demográficos e ainda fatores de risco considerados prováveis. Nos fatores de risco relacionados com o fármaco encontra-se a potência do bifosfonato (zoledronato > pamidronato > bifosfonatos orais), em que, quanto maior a potência, maior o risco; e ainda a duração da terapêutica (maior a duração terapêutica, maior o risco)<sup>42</sup>.

## Fraturas atípicas do fémur associadas a bifosfonatos

Recentemente os bifosfonatos têm sido associados a fraturas atípicas do fémur (FAF). Em contraste com lesões do colo femoral e intertrocantéricas, as FAF localizam-se nas regiões subtrocantérica e diafisária do fémur e possuem características radiográficas diferentes. Ainda assim e ao contrário de outras complicações associadas ao uso de bifosfonatos, há uma inconsistência entre a ocorrência de fraturas atípicas e o uso desta classe de fármacos<sup>43-45</sup>.

Desta forma coloca-se a questão: Como é que um fármaco que previne fraturas pode ser a causa de fratura? Há que notar que os bifosfonatos reduzem, mas não eliminam o risco de fraturas, e que os doentes sob esta terapêutica podem ter e têm fraturas. Em 2005 surgiram os primeiros relatos de FAF relacionados com o uso de bifosfonatos<sup>46</sup>. Um estudo identificou nove doentes que sofreram fratura não vertebral espontânea após mais de oito anos de terapêutica com alendronato<sup>46</sup>. Seis destes doentes também apresentaram dificuldades na



consolidação desta fraturas. Os autores colocam a hipótese destas fraturas se deverem à excessiva supressão de *turnover* ósseo. Estas evidências foram seguidas de vários relatos semelhantes envolvendo a região subtrocantérica e o terço distal do fémur, contudo o termo fratura atípica do fémur só ficou consolidado em 2008, como será discutido mais à frente<sup>47</sup>. A associação entre a exposição a bifosfonatos e estas fraturas só foi estabelecida mais tarde devido ao número crescente de relatos<sup>47,48</sup>. Também nesta altura começaram a surgir fraturas atípicas não associadas a traumatismos ou associadas a traumatismos *minor* em locais como a diáfise tibial, a clavícula, o perónio, o úmero, etc<sup>46,47,49-52</sup>. Em resposta a estes relatos relacionados com os bifosfonatos, surgiu a necessidade de uma definição rigorosa que permitisse distinguir fraturas clássicas do fémur, das atípicas. Assim, em 2008, foi publicada uma descrição fenotípica de fraturas subtrocantéricas e da diáfise femoral com características que incluíam espessamento da cortical lateral da região subtrocantérica do fémur, fratura de traço transversa, *spike* médio-cortical, sinais bilaterais de *stress* ou fratura e sintomas prodrômicos como dor. Estes aspetos foram observados em estudos posteriores<sup>48</sup>. Em 2010 tornaram-se a base da definição formal elaborada pela *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR).

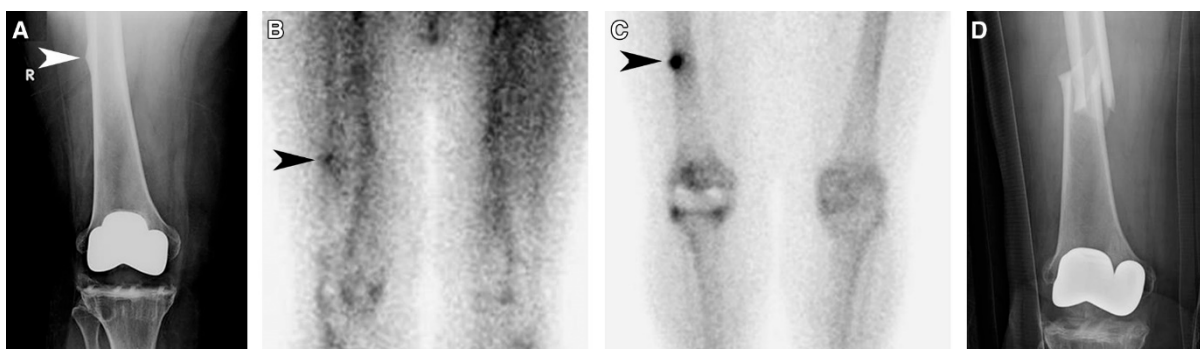


Figura 8 - Mulher de 75 anos com artrite reumatóide e prótese total de joelho, fez radiografia (A) em contexto de dor no joelho, que mostrou espessamento da cortical lateral da diáfise distal do fémur (ponta de seta). A dor manteve-se e 2 meses depois fez-se cintigrafia óssea que mostrou hiperemia (ponta de seta) na imagem da fase de fluxo (B) e captação intensa (ponta de seta) em imagem de fase óssea (C) na cortical lateral, que se relaciona com a radiografia. Suspeitou-se de FAF. Uma semana depois verificou-se que houve evolução para fratura completa (D). A doente tomou bifosfonatos mais de 4 anos<sup>53</sup>.

A ASBMR afirma que para uma fratura ser designada como atípica tem de incluir os seguintes aspetos radiográficos classificados como critérios *major*: ser causada por mínimo ou nenhum traumatismo, ser localizada na região subtrocantérica do fémur, ter uma orientação transversa ou oblíqua curta (figura 8), ter *spike* medial quando a fratura é completa, e por último não ser cominutiva. Espessamento cortical, reação do perióstio da cortical lateral, pródromos de dor bilateral e atraso na consolidação da fratura foram classificados como critérios *minor* simultaneamente com a presença de comorbilidades e exposição concomitante a bifosfonatos<sup>47</sup>.

Em 2013 a ASBMR alterou a sua definição de FAF, considerando-as como uma forma de fratura de *stress*. Para além disso a reação de *stress* do perióstio no local da fratura passou a tratar-se de um critério *major*. O único critério obrigatório é o relacionado com a localização da fratura, que deve ocorrer ao longo da diáfise do fémur, entre os côndilos femorais e o pequeno trocânter. Adicionalmente têm que estar presentes 4 dos 5 critérios *major* para classificar uma fratura como atípica do fémur<sup>47</sup>.

Contudo, apenas em 2010 a FDA adicionou à bula dos bifosfonatos uma secção de “Warnings and Precautions”. Esta secção incluía recomendações para o clínico que prescrevesse estes fármacos avaliar qualquer doente sob esta terapêutica que surgisse com dor de novo na região da anca ou coxa e ainda sugeria considerar uma avaliação periódica que ponderasse a cessação da toma de bifosfonatos em doentes sob esta terapêutica por períodos de tempo superiores a 5 anos<sup>54</sup>.

Após as primeiras evidências da relação entre bifosfonatos e FAF, surgiram alguns trabalhos que punham essa evidência em causa. Atualmente essa relação foi provada com base em estudos que incluíram 2,9 milhões de indivíduos cujo risco relativo era superior a 100



Figura 9 - (à esq.) Mulher de 68 anos, sob terapêutica com bifosfonatos durante muitos anos, desenvolveu dor na coxa direita. Na radiografia verifica-se espessamento cortical consistente com FAF. Radiografia contralateral (B) e cintigrafia óssea (C) confirmaram FAF bilateral. Tomografia sequente nas projeções coronal (D), axial do membro direito (E) e esquerdo (F) demonstraram áreas focais de espessamento cortical com *beaking* da cortical lateral (pontas de seta)<sup>53</sup>.

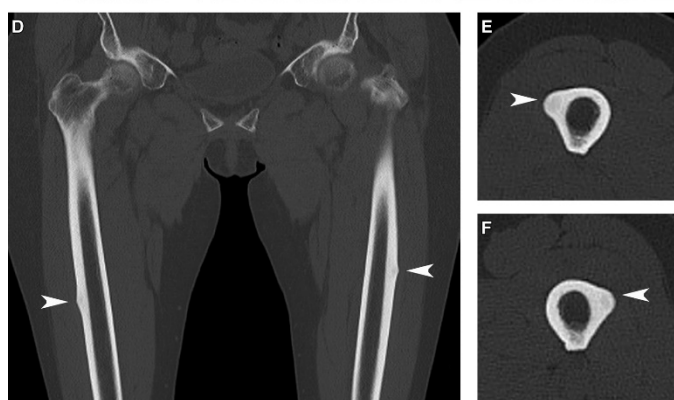
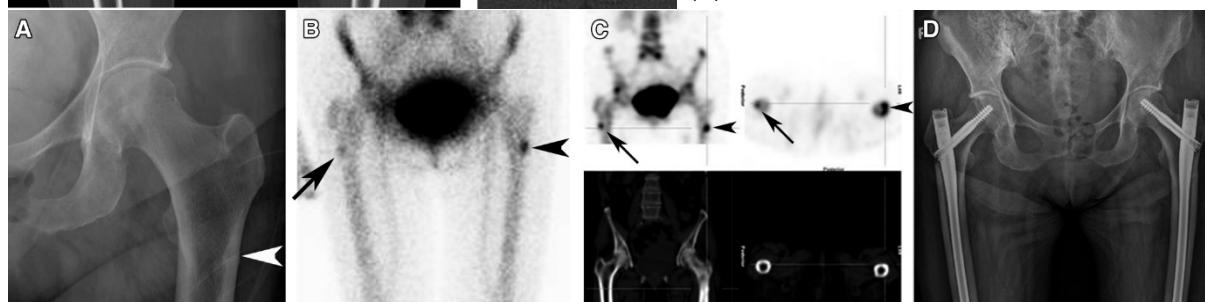


Figura 10 – (abaixo) Mulher de 76 anos sob terapêutica com bifosfonatos há muitos anos fez radiografia (A) devido a dor na anca esquerda que mostrou radiolucência mal definida e ligeiro espessamento cortical (ponta de seta). Cintigrafia óssea planar (B) e SPECT/CT coronal (C), 4 meses depois mostraram captação intensa no mesmo sítio (pontas de seta) e captação moderada na mesma localização contralateralmente (setas), consistente com FAF bilateral. Seis meses depois foi feita fixação intramedular bilateral (D)<sup>53</sup>.



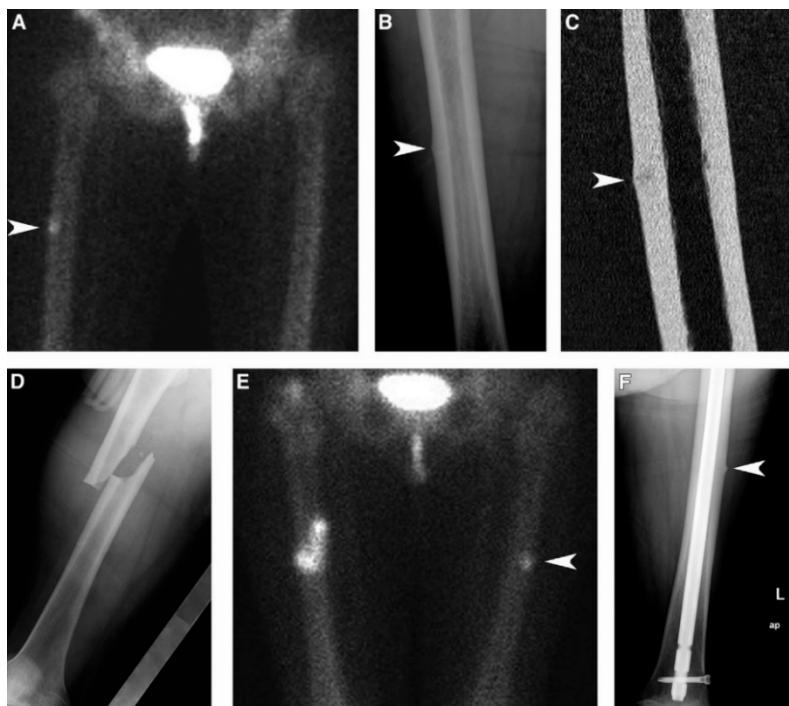


Figura 11 - Mulher de 58 anos sob terapêutica com bifosfonatos há 10 anos devido a risco aumentado de fratura por toma prolongada de corticoides devido a artrite reumatóide. Realizou-se cintigrafia (A) por dor no pé esquerdo que revelou captação focal na cortical lateral do fêmur direito (ponta de seta). Fez-se radiografia (B) e tomografia computadorizada (C) que demonstraram espessamento cortical (pontas de seta) e radiolucência horizontal subtil (seta), consistente com FAF. Após traumatismo ligeiro 2 anos depois verificou-se fratura completa (D). Um ano depois, realizou-se cintigrafia óssea (E) devido a dor na coxa esquerda. Verificou-se intensa captação no fêmur direito (que tinha sido fixado internamente) e um foco na cortical lateral do fêmur esquerdo (cabeça de seta) consistente com FAF. Fez-se fixação intramedular profilática e em radiografia subsequente (F) é visível a FAF (ponta de seta)<sup>53</sup>.

após 4 anos de exposição a bifosfonatos<sup>55,56</sup>. Noutro estudo o risco relativo de fratura após 4 anos ou mais de toma de bifosfonatos alcançou os 126 (IC: 55-288) com um risco absoluto correspondente de fratura de 11 (IC:7-14) por 10.000 indivíduos-ano de uso. O risco diminuiu 70% por ano após cessação<sup>56</sup>, contudo aumentou constantemente com a duração de uso<sup>41,56</sup> e diferentes bifosfonatos representam risco diferente. Um estudo verificou que os doentes que tomavam alendronato tinham um risco maior do que os que tomavam risedronato<sup>56</sup>. Não existe evidência científica que correlacione FAF com mais nenhuma classe de fármacos<sup>41</sup>.

Há uma explicação plausível a nível biológico e mecânico. O stress mecânico desempenha um papel no risco de fraturas atípicas e algumas mulheres idosas com fraturas atípicas não foram expostas a bifosfonatos. A maioria dos doentes expostos, não tiveram fraturas atípicas. Ainda assim, a associação entre bifosfonatos e fraturas atípicas foi mais forte do que a associação entre tabaco e neoplasia do pulmão e o argumento de um papel causal também é mais forte<sup>57</sup>. A maioria dos fumadores não desenvolve neoplasia do pulmão e alguns não fumadores desenvolvem. Ainda assim, a relação entre tabaco e neoplasia do pulmão não é posta em causa<sup>41</sup>.

Em geral os bifosfonatos previnem muitas mais fraturas do que as que causam. No entanto, o benefício do uso prolongado de bifosfonatos superior a alguns anos não é claro, dado que estes fármacos permanecem no osso muitos anos após a cessação. O risco de fraturas atípicas diminui rapidamente após a interrupção da toma. Isto significa que o risco de qualquer tipo de fratura poderá estar no seu valor mínimo após cessação depois de alguns anos sob terapêutica de bifosfonatos<sup>41</sup>.

Se um fármaco é tomado sem indicação apropriada não tem qualquer benefício, mas os efeitos laterais permanecem. O benefício antireabsortivo tem sido evidente maioritariamente em mulheres saudáveis abaixo dos 80 anos com diagnóstico de osteoporose. Apesar das tentativas não há evidência que suporte os benefícios do uso de bifosfonatos nas faixas etárias mais idosas ou em mulheres sem osteoporose<sup>58,59</sup>. Como tal o uso desapropriado de bifosfonatos poderá causar mais dano do que benefício<sup>41</sup>.

Outros autores tentaram excluir outros fatores confundidores na tentativa de, por exclusão de partes, conseguir estabelecer alguma relação com evidência científica. Em doentes com fraturas atípicas, muitas vezes há comorbilidades e exposições a fármacos concomitantes, tal como glucocorticoides ou inibidores da bomba de protões. Cinco a 10% de todas as fraturas do fémur em idosos são fraturas da região subtrocanterica e da diáfise femoral, mas apenas 3 a 29% dessas apresentam características radiográficas específicas de FAF. Assim, estas constituem menos de 1% de todas as fraturas de fémur e anca e são raras em comparação com as fraturas osteoporóticas clássicas mais comuns. Um estudo caso-controlo suíço realizado com doentes de um centro de trauma por um período de 12 anos (1999-2010) identificou 477 indivíduos com 50 ou mais anos de idade que foram admitidos por fraturas da região subtrocanterica femoral<sup>47</sup>. Após a seleção dos casos com critérios de fraturas atípicas e a sua randomização e comparação com controlos concluiu-se que o *odds ratio* (OR) das fraturas atípicas vs. fraturas clássicas não se alterava mesmo após os ajustes para fatores como a idade, o sexo, o uso de vitamina D, o uso de corticoides e inibidores da bomba de protões. Contudo, uma falha inerente a este estudo deve-se a não ter sido recolhida informação acerca de algumas variáveis que podem exercer ação confundidora na interpretação de resultados, nomeadamente a DMO, se houve fratura femoral prévia, presença de outros fatores de risco para fratura, patologias ósseas metabólicas e marcadores de *turnover* ósseo<sup>45</sup>.

Mais recentemente, alguns autores aperceberam-se de que a prevalência e as características das fraturas do fémur, incluindo as FAF diferem consoante a etnia e raça dos indivíduos<sup>60</sup>. Inclusive há evidências que sugerem que possa haver um risco acrescido para estas fraturas atípicas em asiáticos<sup>61,62</sup>. Vários estudos têm sugerido que, enquanto sob terapêutica com bifosfonatos, as mulheres asiáticas têm maior propensão a desenvolver FAF do que mulheres caucasianas<sup>63</sup>.

Uma análise de dados de um centro académico em Nova Iorque verificou que mulheres a tomar bifosfonatos durante 3 ou mais anos e que sofreram FAF tinham uma probabilidade sete vezes maior de serem asiáticas<sup>61</sup>. Outro estudo concluiu que a incidência de fraturas atípicas era oito vezes superior em mulheres asiáticas do que em caucasianas sob

terapêutica com bifosfonatos<sup>63</sup>. De acordos com estes achados, a raça asiática é um facto de risco cada vez mais aceite para FAF<sup>8</sup>.

Existem vários fatores para explicar a suscetibilidade aumentada de mulheres asiáticas. Um dos quais a geometria única do fémur. A geometria do fémur tem sido proposta como fator de risco para estas fraturas tanto na Ásia<sup>64</sup> como nos Estados Unidos<sup>65</sup>. Os fatores anatómicos que aumentam o *stress* de tensão na cortical lateral do fémur incluem menor tamanho ósseo, menor comprimento do eixo do colo femoral e deformidade em varo do fémur<sup>64-69</sup>.

Outro estudo encontrou uma associação maior para fratura atípica em mulheres do que em homens, sob o uso de bifosfonatos e após correção para idade<sup>56</sup>. É importante salientar que desde 2005 até à data muitos outros autores para além dos atrás mencionados desenharam os seus estudos na tentativa de suportar ou refutar esta associação entre a exposição a bifosfonatos e o risco de FAF. Muitos deles tinham por base os critérios definidos pela ASBMR, mas muitos outros não recorriam a dados radiológicos para a definição do que seria ou não uma fratura atípica do fémur. Como tal, houve muita discordância nos resultados.

A grande maioria que usava a avaliação radiográfica para apurar as características atípicas das fraturas demonstrou associações consistentes entre fraturas de fémur atípicas e o uso de bifosfonatos. Contudo, também demonstrou que FAF também ocorrem em doentes que não tomam bifosfonatos. Um estudo caso-controlo sueco revelou uma percentagem significativa de casos de fraturas atípicas que foram expostos a bifosfonatos (78% ou 46 doentes) comparativamente aos controlos (10%)<sup>45</sup>.

Um estudo de coorte dinamarquês realizado num período de 11 anos (Jan de 97 a Dez. 2007)<sup>70</sup> concluiu que 5 de cada 10 casos de fraturas não tinham exposição a bifosfonatos, enquanto os outros 5 tinham história de exposição atual ou prévia. Em contraste 51 dos 53 doentes avaliados com fratura femoral subtrocantérica clássica sem critérios de atipia não tinham tido qualquer exposição a bifosfonatos<sup>45</sup>.

Na grande maioria dos estudos coorte que avaliaram a exposição prolongada a bifosfonatos e as fraturas atípica do fémur, a duração média da exposição ao bifosfonato varia de 5 a 7 anos, dependendo da série.

Já em estudos em que o diagnóstico foi feito sem análise radiográfica para apurar as características específicas de fraturas atípicas, não se encontrou associação entre fraturas subtrocantéricas e da diáfise femoral e o uso de bifosfonatos.

Estudos sem recurso a radiografia realizados na Dinamarca, Estados Unidos da América e Canadá, revelaram-se contraditórios. Isto ocorreu não pelo tamanho amostral, mas pela impossibilidade de identificação de critérios definidores de fraturas atípicas da ASBMR.

Neste caso, como as fraturas atípicas não tinham código ICD próprio à data do estudo, foram classificadas como fraturas típicas, o que conferiu viés a estes estudos<sup>45</sup>.

Embora o risco relativo possa ser elevado numa série de estudos, o risco absoluto é uniformemente muito baixo. A este respeito, um estudo relatou um aumento do risco absoluto de cinco casos por 10.000 pacientes-ano, atribuível ao uso de bifosfonatos, que diminuiu 70% por ano depois de cessar o tratamento. Assim, a evidência disponível indica uma associação entre o uso a longo prazo de bifosfonatos e as FAF, embora o risco absoluto destas fraturas pareça ser extremamente baixo. Vários mecanismos possíveis têm sido propostos para explicar como os bifosfonatos podem conduzir a essas fraturas, mas a patogénese subjacente a estas fraturas é atualmente incerta. A terapêutica com bifosfonatos por si só não conduz a espessamento cortical generalizado, o que levanta a possibilidade de que um conjunto particular de doentes que têm espessamento cortical antes do tratamento possa estar predisposto a esta complicação<sup>71</sup>.

## Patofisiologia das fraturas atípicas do fémur

A verdadeira patofisiologia das FAF continua desconhecida. Os bifosfonatos afetam as propriedades mecânicas ósseas de diversas formas. Estudos em animais demonstraram como esta classe de fármacos altera o colagénio da matriz óssea orgânica em termos de maturidade das fibras, como afeta a mineralização óssea e a remodelação óssea<sup>72,73</sup>. Este último é o principal efeito dos bifosfonatos e parece estar associado à diminuição da DMO, e à uniformização da composição do osso, nomeadamente, na região cortical incluindo a porção proximal do fémur. Por este motivo o osso poderá estar mais suscetível a fraturas<sup>74</sup>. Outro risco potencial que poderá advir da redução da remodelação é a acumulação de microfraturas, já que o mecanismo de renovação óssea passa pela atividade osteoclástica que está inibida. Apesar de estudos animais terem comprovado esta mesma teoria da acumulação de microfraturas<sup>75</sup>, estudos realizados em humanos não foram conclusivos<sup>76,77</sup>.

A acumulação de microfraturas pode dever-se à localização preferencial dos bifosfonatos em locais de alta remodelação incluindo locais de fraturas de *stress*, áreas de microdano e de fraturas completas como resultado da hipervascularização associada aos locais de lesão óssea<sup>78</sup>. Como tal, suprimindo a remodelação nestes locais em FAF, os bifosfonatos podem afetar a reparação intracortical de uma fratura de *stress* em desenvolvimento permitindo que a lesão inicial progrida para uma fratura completa. Estudos têm sugerido que os bifosfonatos têm uma componente antiangiogénica dificultando ainda mais o processo de reparação das fraturas de *stress*<sup>79</sup>. Esta proposta de mecanismo fisiopatológico é semelhante a algumas teorias sobre a génese da ONM correlacionada com bifosfonatos<sup>80</sup>.

Outra característica farmacológica dos bifosfonatos é a sua alta afinidade para o osso em relação a outros tecidos o que justifica a sua deposição preferencial neste local. Após o *uptake* ósseo dos bifosfonatos, estes apenas são libertados de novo quando o osso no qual estão depositados é reabsorvido. É por isso que a semivida óssea dos bifosfonatos é tão longa<sup>81</sup>. Também é por este motivo que a acumulação deste fármaco leva à supressão persistente e continuada da remodelação óssea, mesmo quando a exposição ao fármaco é interrompida. A maioria dos casos de FAF descritos que incluíram informação histomorfométrica do osso provêm de biópsias da crista ilíaca e demonstraram um *turnover* ósseo reduzido que era expectável com o tratamento de bifosfonatos, incluindo a perda de outros componentes que eram comuns e expectáveis de encontrar em doentes tratados com bifosfonatos<sup>82,83</sup> e podem ainda ser encontrados em algumas mulheres pós-menopausa não tratadas com bifosfonatos<sup>84,85</sup>. Enquanto as biópsias das regiões subtrocantéricas podem estabelecer uma melhor compreensão do ambiente local, estas são um provável fator confundidor pelo aumento da remodelação associado à lesão. A maioria dos casos reportados que recorreram a biópsias perto de fraturas observaram redução de remodelação óssea inerente à fratura local. No entanto, num caso em particular observou-se o contrário. Um processo consistente com o aumento da reabsorção óssea, no qual a biópsia efetuada perto do local de fratura demonstrou um aumento na superfície erodida e no número de osteoclastos<sup>86</sup>. Há pouca informação disponível sobre os marcadores de *turnover* ósseo em casos de FAF. Mas estes estão normalmente dentro do intervalo normal de mulheres em menopausa, estando ocasionalmente elevados ou suprimidos numa minoria de casos<sup>48</sup>.

De notar que estes valores quando obtidos após uma fratura podem refletir a reparação da fratura e não a taxa de remodelação por todo o esqueleto. Salienta-se que as FAF que são fenotipicamente indistinguíveis das FAF associadas a bifosfonatos, podem ocorrer em indivíduos não expostos previamente ou no momento a bifosfonatos, sugerindo que a patofisiologia subjacente a estas fraturas não pode ser totalmente explicada pelos bifosfonatos<sup>87</sup>.

Um achado característico das FAF é o espessamento da cortical femoral no local de fratura. Uma hipótese proposta para explicar o surgimento de fraturas atípicas no fémur é que o uso continuado de bifosfonatos leve ao espessamento anormal da cortical tornando o fémur mais suscetível a fratura. Um estudo que analisou radiografias de doentes sob terapêutica com bifosfonatos não encontrou uma espessura cortical aumentada nestes doentes quando comparados com outros indivíduos osteoporóticos ou indivíduos controlo normais, contrariando assim estas teorias. Os resultados obtidos apoiam ainda a hipótese de que as fraturas atípicas iniciam-se com uma microfratura transversal e que a reação do perióstio leva ao



Figura 12 - Fratura de fémur em pau de giz<sup>93</sup>.

*beaking* numa tentativa de consolidar a fratura<sup>88</sup>. Estudos prévios sobre a relação dos bifosfonatos com o espessamento cortical obtiveram achados consistentes com os deste estudo<sup>89-92</sup>.

Estudos da estrutura cristalina de hidroxiapatite óssea, por espectroscopia ou raio X difratado sugeriram que a exposição prolongada a bifosfonatos provoca uma diminuição da perfeição da estrutura cristalina, alterações na sua composição química e aumento da homogeneidade da maturação cristalina<sup>73</sup>.

Apesar de não haver evidência que o suporte, surgiu a hipótese de que esta pode ser uma das causas de redução da qualidade óssea e aumento da suscetibilidade a fratura óssea<sup>94</sup>. Fatores genéticos têm sido propostos como possíveis explicações para suscetibilidade aumentada para FAF em certos indivíduos<sup>95</sup>.

Não é certo que o uso de outros agentes antireabsortivos, por exemplo, estrogénios, raloxifeno e calcitonina tenham alguma significância clínica. Contudo há vários casos descritos de fraturas atípicas do fémur em doentes com terapêuticas duplas com antireabsortivos<sup>48</sup>.

Sugeriu-se que o défice de vitamina D também poderia ser um fator de risco importante<sup>48,96</sup>. Mas até agora apenas uma série de casos analisou a associação entre os níveis de vitamina D e as FAF<sup>96</sup>. Neste estudo, 25-hidroxivitamina D sérica menor que 16ng/mL está associada ao aumento do risco para FAF OR=3,2, contudo não se tem mostrado um fator de risco evidente, segundo a experiência de alguns profissionais<sup>80</sup>.

Num estudo de casos de série<sup>97</sup> o OR para o défice de vitamina D em FAF comparado com os controlos foi de 0,20 (95% IC), sugerindo que o *status* de vitamina D era significativamente melhor nos casos em relação aos controlos no momento da fratura. Outros fatores de risco clínicos também foram reportados em casos de série, incluindo fraturas por traumatismo *minor* (OR=3,2), idade inferior a 65 anos (OR=3,6), artrite reumatóide ativa (OR=16,5) e osteopenia, contudo as implicações patofisiológicas permanecem por esclarecer.

Apesar das FAF terem uma apresentação imagiológica tão particular, existe uma patologia, a doença de Paget, que causa fraturas com um padrão semelhante. Esta doença caracteriza-se por reabsorção óssea, mediada por osteoclastos, aumentada em fases iniciais. Em fases posteriores predomina ação osteoblástica com zonas focais de deposição óssea, o que leva a espessamento ósseo, esclerose e substituição da medula óssea por tecido vascular



e fibroso. Esta doença resulta muitas vezes em fratura óssea, sendo a região subtrocantérica do fêmur a localização mais frequente de fraturas nos membros causadas por esta doença. São caracteristicamente fraturas transversas que se denominam fratura em pau de giz (figura 12)<sup>98,99</sup>.

## Conceito de férias do fármaco

A preocupação com a ONM e as FAF levantou discussão acerca das consequências do uso dos bifosfonatos, a longo prazo, sem interrupções. Daqui surgiu o conceito de “férias do fármaco”, que pretende estabelecer um período de tempo durante o qual a remodelação óssea, reduzida durante o período de terapêutica com o fármaco, pode recuperar parcialmente, devido à supressão do tratamento. Existe alguma controvérsia relativa à duração ótima de terapêutica e à duração deste período de “férias do fármaco” e é defendido que estes tempos devem ter em conta uma avaliação individual dos riscos e benefícios que daí advêm<sup>100</sup>. Ainda assim, o princípio fisiopatológico em que este conceito assenta defende que os locais de ligação dos bifosfonatos ao osso estão virtualmente dessaturados, por isso é possível haver uma acumulação substancial deste fármaco ao longo do tempo levando à criação de um reservatório que continua a libertar substâncias ativas mesmo após a cessação da terapêutica<sup>101</sup>. Dado que a libertação dos bifosfonatos depende em parte da intensidade de *turnover* ósseo, que estará reduzido com a presença dos bifosfonatos, a quantidade efetivamente libertada pelo osso ao longo do tempo de tratamento deverá ser muito reduzida<sup>102</sup>. Quando o tratamento é interrompido, se ainda houver bifosfonatos no osso e, por isso, uma libertação continuada ainda que em doses menores, há a possibilidade de haver um efeito antifratura após cessar a terapêutica. Efeito este que se manterá enquanto houver bifosfonato em reserva no osso. E é por esta razão que poderá ser lícito as “férias do fármaco”<sup>100</sup>. E no caso da intensidade da supressão da renovação óssea estar a contribuir para o aumento do risco de complicações, como ONM e FAF, talvez um tempo sem administração de bifosfonatos reduza o risco desses eventos adversos. Assim, os doentes em que o risco de fraturas foi claramente reduzido devido ao tratamento com bifosfonatos são candidatos a “férias do fármaco”. Por outro lado, nos indivíduos que após 5 anos de tratamento contínuo com bifosfonatos permanecem com alto risco de fratura, a interrupção do tratamento não é uma opção atraente. Nesta situação, os riscos de parar o tratamento podem exceder os riscos de manter a terapêutica. Desta forma, cada caso deve ser avaliado individualmente<sup>35</sup>.

## Discussão/ Conclusão

Atualmente os bifosfonatos são a classe de fármacos de eleição para o tratamento da osteoporose. Apesar dos seus riscos, o benefício para a prevenção de fraturas osteoporóticas está provado. Como qualquer outro fármaco existem efeitos secundários. Embora existam estudos que indiquem o contrário, a relação entre o uso a bifosfonatos a longo prazo e FAF é já bem patente. Para isto foi importante a definição objetiva e atual de fratura atípica do fémur.

Embora não exista ainda consenso, nem *guidelines* estabelecidas, é claro que é necessário desenvolver estratégias que permitam diminuir efeitos secundários, nomeadamente o risco de FAF. Várias têm sido tentadas, como férias do fármaco, alteração de posologia, limitação dos anos de terapêutica e mesmo a implementação de outros antireabsortivos como o raloxifeno, o denosumab ou mesmo os estrogénios.

O aparecimento de novas classes de fármaco poderá pôr em risco o uso de bifosfonatos como primeira linha no tratamento de osteoporose, contudo o preço acessível e facilidade de toma dos bifosfonatos continua a ser uma vantagem em relação aos restantes.

É de primordial importância o desenvolvimento de *guidelines* que considerem o papel dos bifosfonatos nas FAF para a orientação na terapêutica com bifosfonatos na osteoporose, *screening* de doentes sob terapêutica e posologia adequada, nunca esquecendo a adaptação individual a cada doente e a cada bifosfonato.

O facto das fraturas atípicas serem diferentes das clássicas, indica que o osso sofreu uma alteração. Até ao momento existem diversas teorias que tentam explicar e caracterizar estas alterações assim como a patofisiologia das fraturas atípica do fémur. A semelhança entre o padrão de fratura das FAF e das fraturas em pau de giz características da doença de Paget sugere que algumas das alterações causadas por esta doença e os bifosfonatos sejam as mesmas, nomeadamente diminuição do módulo de elasticidade do osso.

São necessários mais estudos que permitam esclarecer a patofisiologia destas fraturas, o que poderá permitir desenvolver estratégias para minimizar os efeitos secundários destes fármacos.

## Referências bibliográficas

1. Ahmed SF, Elmantaser M. Secondary osteoporosis. *Endocrine development* 2009;16:170-90.
2. Organization WH. WHO SCIENTIFIC GROUP ON THE ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS AT PRIMARY HEALTH Care Level. World Health Organization 2004;May:5-7.
3. Patel AA, Ramanathan R, Kuban J, Willis MH. Imaging Findings and Evaluation of Metabolic Bone Disease. *Advances in Radiology* 2015;2015:21.
4. Feola M, Rao C, Tempesta V, Gasbarra E, Tarantino U. Femoral cortical index: an indicator of poor bone quality in patient with hip fracture. *Aging clinical and experimental research* 2015;27 Suppl 1:S45-50.
5. Mafi Golchin M, Heidari L, Ghaderian SM, Akhavan-Niaki H. Osteoporosis: A Silent Disease with Complex Genetic Contribution. *Journal of genetics and genomics = Yi chuan xue bao* 2016;43:49-61.
6. Kanakaris NK, Lasanianos NG. Singh Index for Osteoporosis. In: Lasanianos GN, Kanakaris KN, Giannoudis VP, eds. *Trauma and Orthopaedic Classifications: A Comprehensive Overview*. London: Springer London; 2015:405-7.
7. Majumdar SR, Lier DA, Beaupre LA, et al. Osteoporosis case manager for patients with hip fractures: results of a cost-effectiveness analysis conducted alongside a randomized trial. *Archives of internal medicine* 2009;169:25-31.
8. Unnanuntana A, Saleh A, Mensah KA, Kleimyer JP, Lane JM. Atypical Femoral Fractures: What Do We Know About Them? *AAOS Exhibit Selection* 2013;95:e8.
9. Leboime A, Confavreux CB, Mehse N, Paccou J, David C, Roux C. Osteoporosis and mortality. *Joint Bone Spine* 2010;77, Supplement 2:S107-S12.
10. Teng GG, Curtis eR, Saag KG. Mortality and osteoporotic fractures: is the link causal, and is it modifiable? *Clinical and experimental rheumatology* 2008;26:S125-S37.
11. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014;25:2359-81.
12. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:646-56.
13. Chon KS, Sartoris DJ, Brown SA, Clopton P. Alcoholism-associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics, as measured by dual X-ray absorptiometry. *Skeletal radiology* 1992;21:431-6.
14. Dell'Accio F. *Clinical and Biochemical Disorders of the Skeleton*, Edited by R. Smith and P. Wordsworth. Price £125. Oxford University Press, Oxford, 2005. 471 pp. ISBN 0-19-261740-0. *Rheumatology* 2006;45:932-3.
15. Melton LJ, 3rd, Sampson JM, Morrey BF, Ilstrup DM. Epidemiologic features of pelvic fractures. *Clinical orthopaedics and related research* 1981:43-7.
16. Rosenberg N, Rosenberg O, Soudry M. Osteoblasts in bone physiology-mini review. *Rambam Maimonides medical journal* 2012;3:e0013.
17. Boyce BF, Yao Z, Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Critical reviews in eukaryotic gene expression* 2009;19:171-80.
18. Bono CM, Einhorn TA. Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. *European Spine Journal* 2003;12:S90-S6.
19. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Comprehensive Physiology*: John Wiley & Sons, Inc.; 2011.
20. Kelman A, Lane NE. The management of secondary osteoporosis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2005;19:1021-37.
21. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of

postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2003;9:544-64.

22. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science (New York, NY)* 1992;257:88-91.

23. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *The Journal of clinical investigation* 2006;116:1186-94.

24. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochemical and biophysical research communications* 2005;328:688-96.

25. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine reviews* 2002;23:279-302.

26. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality — The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *New England Journal of Medicine* 2006;354:2250-61.

27. O'Connor KM. Evaluation and Treatment of Osteoporosis. *Medical Clinics of North America* 2016;100:807-26.

28. Rosen CJ, Tenenhouse A. Biochemical markers of bone turnover. A look at laboratory tests that reflect bone status. *Postgraduate medicine* 1998;104:101-2, 7-10, 13-4.

29. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet (London, England)* 2002;359:1761-7.

30. O'Connor KM. Evaluation and Treatment of Osteoporosis. *Medical Clinics of North America*.

31. Civitelli R. Chapter 79 - Calcitonin in Osteoporosis A2 - Marcus, Robert. In: Feldman D, Dempster DW, Luckey M, Cauley JA, eds. *Osteoporosis (Fourth Edition)*. San Diego: Academic Press; 2013:1839-58.

32. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International* 2014;25:2359-81.

33. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RGG. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-60.

34. Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone* 1996;19:281-90.

35. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97:2272-82.

36. Li B, Ling Chau JF, Wang X, Leong WF. Bisphosphonates, specific inhibitors of osteoclast function and a class of drugs for osteoporosis therapy. *Journal of cellular biochemistry* 2011;112:1229-42.

37. Nishida S, Tsubaki M, Hoshino M, et al. Nitrogen-containing bisphosphonate, YM529/ONO-5920 (a novel minodronic acid), inhibits RANKL expression in a cultured bone marrow stromal cell line ST2. *Biochemical and biophysical research communications* 2005;328:91-7.

38. Pan B, Farrugia AN, To LB, et al. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, influences RANKL expression in human osteoblast-like cells by activating TNF-alpha converting enzyme (TACE). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2004;19:147-54.

39. Chambers TJ. Regulation of the differentiation and function of osteoclasts. *J Pathol* 2000;192:4-13.

40. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:2272-82.

41. Aspenberg P. Atypical fractures, a biased perspective. *Injury Int J Care Injured* 2015;47:1-28.

42. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal*

established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2007;18:1023-31.

43. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RGG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010;6:325-43.

44. Pazianas M, Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. *Bone*;49:103-10.

45. Pazianas M, Kim SM, Yuen T, Sun L, Epstein S, Zaidi M. Questioning the association between bisphosphonates and atypical femoral fractures. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015;1335:1-9.

46. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90:1294-301.

47. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2014;29:1-23.

48. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2010;25:2267-94.

49. Patel V, Graves L, Lukert B. Pelvic fractures associated with long-term bisphosphonate therapy - case report. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 2013;13:251-4.

50. Bissonnette L, April PM, Dumais R, Boire G, Roux S. Atypical fracture of the tibial diaphysis associated with bisphosphonate therapy: a case report. *Bone* 2013;56:406-9.

51. Vun SH, Husami Y, Shareef S, Bramley D. Acute nontraumatic clavicle fracture associated with long-term bisphosphonate therapy. *Case reports in orthopedics* 2014;2014:986718.

52. Chiang GS, Koh KW, Chong TW, Tan BY. Stress fracture of the ulna associated with bisphosphonate therapy and use of walking aid. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014;25:2151-4.

53. Khan AA, Leslie WD, Lentle B, et al. Atypical Femoral Fractures: A Teaching Perspective. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes* 2015;66:102-7.

54. FDA Drug Safety Communication: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures. US Food and Drug Administration website 2010.

55. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaelsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta orthopaedica* 2015;86:100-7.

56. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of Atypical Femoral Fracture during and after Bisphosphonate Use. *New England Journal of Medicine* 2014;371:974-6.

57. Michaelsson K, Schilcher J, Aspenberg P. Comment on Compston: pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2012;23:2901-2.

58. Agency EM. EMEA-H-595-II-10-AR.

59. Aspenberg P. Atypical fractures, a biased perspective. *Injury* 2016;47 Suppl 1:S28-30.

60. Cauley JA. Defining ethnic and racial differences in osteoporosis and fragility fractures. *Clinical orthopaedics and related research* 2011;469:1891-9.

61. Marcano A, Taormina D, Egol KA, Peck V, Tejawani NC. Are race and sex associated with the occurrence of atypical femoral fractures? *Clinical orthopaedics and related research* 2014;472:1020-7.

62. Lo JC, Huang SY, Lee GA, et al. Clinical correlates of atypical femoral fracture. *Bone* 2012;51:181-4.

63. Lo JC, Hui RL, Grimsrud CD, et al. The association of race/ethnicity and risk of atypical femur fracture among older women receiving oral bisphosphonate therapy. *Bone* 2016;85:142-7.
64. Saita Y, Ishijima M, Mogami A, et al. The fracture sites of atypical femoral fractures are associated with the weight-bearing lower limb alignment. *Bone*;66:105-10.
65. Taormina DP, Marcano AI, Karia R, Egol KA, Tejawani NC. Symptomatic atypical femoral fractures are related to underlying hip geometry. *Bone*;63:1-6.
66. Koh JS, Goh SK, Png MA, Ng AC, Howe TS. Distribution of atypical fractures and cortical stress lesions in the femur: implications on pathophysiology. *Singapore medical journal* 2011;52:77-80.
67. Ng AC, Png MA, Chua DT, Koh JSB, Howe TS. Review: Epidemiology and Pathophysiology of Atypical Femur Fractures. *Current Osteoporosis Reports* 2014;12:65-73.
68. Chen L-P, Chang T-K, Huang T-Y, Kwok T-G, Lu Y-C. The Correlation Between Lateral Bowing Angle of the Femur and the Location of Atypical Femur Fractures. *Calcified Tissue International* 2014;95:240-7.
69. Sasaki S, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Shimada Y. Low-energy diaphyseal femoral fractures associated with bisphosphonate use and severe curved femur: a case series. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2012;30:561-7.
70. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011;48:966-71.
71. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate Use and Atypical Fractures of the Femoral Shaft. *New England Journal of Medicine* 2011;364:1728-37.
72. Allen MR, Gineyts E, Leeming DJ, Burr DB, Delmas PD. Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2008;19:329-37.
73. Tang SY, Zeenath U, Vashishth D. Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone* 2007;40:1144-51.
74. Donnelly E, Meredith DS, Nguyen JT, et al. Reduced cortical bone compositional heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with intertrochanteric and subtrochanteric fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012;27:672-8.
75. Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int* 2001;69:281-6.
76. Stepan JJ, Burr DB, Pavo I, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007;41:378-85.
77. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2007;22:1502-9.
78. Li J, Miller MA, Hutchins GD, Burr DB. Imaging bone microdamage in vivo with positron emission tomography. *Bone*;37:819-24.
79. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2002;302:1055-61.
80. Ng AC, Png MA, Chua DT, Koh JS, Howe TS. Review: epidemiology and pathophysiology of atypical femur fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:65-73.
81. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.
82. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *The Journal of clinical investigation* 1997;100:1475-80.

83. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;31:620-5.
84. Whyte MP, Bergfeld MA, Murphy WA, Avioli LV, Teitelbaum SL. Postmenopausal osteoporosis. A heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of Iliac crest bone from untreated patients. *The American journal of medicine* 1982;72:193-202.
85. Hauge E, Mosekilde L, Melsen F. Missing observations in bone histomorphometry on osteoporosis: implications and suggestions for an approach. *Bone* 1999;25:389-95.
86. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2009;24:1736-40.
87. Tan SC, Koh SB, Goh SK, Howe TS. Atypical femoral stress fractures in bisphosphonate-free patients. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2011;22:2211-2.
88. Chen F, Wang Z, Bhattacharyya T. Absence of femoral cortical thickening in long-term bisphosphonate users Implications for atypical femur fractures. *Bone* 2014;68:165.
89. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporosis International* 2008;20:1353-62.
90. Unnanuntana A, Ashfaq K, Ton QV, Kleimeyer JP, Lane JM. The Effect of Long-term Alendronate Treatment on Cortical Thickness of the Proximal Femur. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2011;470:291-8.
91. Allison MB, Markman L, Rosenberg Z, et al. RETRACTED: Atypical incomplete femoral fractures in asymptomatic patients on long term bisphosphonate therapy. *Bone*;55:113-8.
92. Koeppen VA, Schilcher J, Aspenberg P. Atypical fractures do not have a thicker cortex. *Osteoporosis International* 2012;23:2893-6.
93. Paget Disease Imaging. 2016. (Accessed 2016-05-26, 2016,
94. Ettinger B, Burr DB, Ritchie RO. Proposed pathogenesis for atypical femoral fractures: lessons from materials research. *Bone* 2013;55:495-500.
95. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2009;24:1132-4.
96. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical Femoral Fractures and Bisphosphonate Use. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1848-9.
97. Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2007;89:349-53.
98. Al-Rashid M, Ramkumar DB, Raskin K, Schwab J, Hornicek FJ, Lozano-Calderón SA. Paget Disease of Bone. *Orthopedic Clinics of North America* 2015;46:577-85.
99. Selby P. Paget's disease. *Medicine* 2013;41:592-3.
100. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2013;5:107-11.
101. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *The New England journal of medicine* 2007;356:1075-6.
102. Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Current medical research and opinion* 2004;20:1291-300.